

Załącznik I

Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy produktu leczniczego weterynaryjnego, gatunków zwierząt, dróg podania, okresów karencji, wnioskodawców w Państwie Członkowskim

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Austria	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Roztwór do polewania	Doramectin 5 mg/ml	Bydło	Zewnętrznie - na skórę grzbietu zwierzęcia	1 ml na 10 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 35 dni Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu lub u ciążarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem
Bulgaria	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Roztwór do polewania	Doramectin 5 mg/ml	Bydło	Zewnętrznie - na skórę grzbietu zwierzęcia	1 ml na 10 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 35 dni Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu lub u ciążarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Dania	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Roztwór do polewania	Doramectin 5 mg/ml	Bydło	Zewnętrznie - na skórę grzbietu zwierzęcia	1 ml na 10 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 35 dni Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu lub u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem
Hiszpania	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Roztwór do polewania	Doramectin 5 mg/ml	Bydło	Zewnętrznie - na skórę grzbietu zwierzęcia	1 ml na 10 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 35 dni Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu lub u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Finlandia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Roztwór do polewania	Doramectin 5 mg/ml	Bydło	Zewnętrznie - na skórę grzbietu zwierzęcia	1 ml na 10 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 35 dni Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu lub u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem
Francja	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Roztwór do polewania	Doramectin 5 mg/ml	Bydło	Zewnętrznie - na skórę grzbietu zwierzęcia	1 ml na 10 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 35 dni Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu lub u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Węgry	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Roztwór do polewania	Doramectin 5 mg/ml	Bydło	Zewnętrznie - na skórę grzbietu zwierzęcia	1 ml na 10 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 35 dni Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu lub u ciążarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem
Irlandia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Roztwór do polewania	Doramectin 5 mg/ml	Bydło	Zewnętrznie - na skórę grzbietu zwierzęcia	1 ml na 10 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 35 dni Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu lub u ciążarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Islandia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Roztwór do polewania	Doramectin 5 mg/ml	Bydło	Zewnętrznie - na skórę grzbietu zwierzęcia	1 ml na 10 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 35 dni Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu lub u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem
Holandia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Roztwór do polewania	Doramectin 5 mg/ml	Bydło	Zewnętrznie - na skórę grzbietu zwierzęcia	1 ml na 10 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 35 dni Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu lub u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Norwegia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Roztwór do polewania	Doramectin 5 mg/ml	Bydło	Zewnętrznie - na skórę grzbietu zwierzęcia	1 ml na 10 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 35 dni Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu lub u ciążarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem
Polska	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Roztwór do polewania	Doramectin 5 mg/ml	Bydło	Zewnętrznie - na skórę grzbietu zwierzęcia	1 ml na 10 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 35 dni Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu lub u ciążarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Portugalia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Roztwór do polewania	Doramectin 5 mg/ml	Bydło	Zewnętrznie - na skórę grzbietu zwierzęcia	1 ml na 10 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 35 dni Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu lub u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem
Rumunia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Roztwór do polewania	Doramectin 5 mg/ml	Bydło	Zewnętrznie - na skórę grzbietu zwierzęcia	1 ml na 10 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 35 dni Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu lub u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Szwecja	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Roztwór do polewania	Doramectin 5 mg/ml	Bydło	Zewnętrznie - na skórę grzbietu zwierzęcia	1 ml na 10 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 35 dni Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu lub u ciążarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem
Słowenia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Roztwór do polewania	Doramectin 5 mg/ml	Bydło	Zewnętrznie - na skórę grzbietu zwierzęcia	1 ml na 10 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 35 dni Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu lub u ciążarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem

Załącznik II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktu Prontax 5 mg/ml roztwór do polewania dla bydła i produktów powiązanych pod różnymi nazwami

1. Wprowadzenie

Produkt Prontax 5 mg/ml roztwór do polewania dla bydła (i produkty powiązane pod różnymi nazwami) jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem do stosowania zewnętrznego zawierającym doramektynę. Doramektyna jest środkiem przeciw pasożytniczym otrzymanym w wyniku fermentacji wybranych szczepów pochodzących od organizmów żyjących w glebie *Streptomyces avermitilis*. Jest makrocyclicznym laktonem blisko związanym z ivermektyną. Oba związki mają szerokie spektrum działania przeciw pasożytniczemu i wywołują podobny rodzaj porażenia u nicieni i stawonogów pasożytniczych.

Produkt jest przeznaczony do zwalczania inwazji glist żołądkowo-jelitowych, nicieni płucnych, nicieni pasożytujących w oku, gźów, wszy ssących i gryzących, świerzbowców oraz much u bydła.

Wnioskodawca, firma Pfizer Limited, wystąpił z wnioskiem o przeprowadzenie procedury zdecentralizowanej dotyczącej produktu Dectomax 5 mg/ml roztwór do polewania dla bydła. Referencyjnym państwem członkowskim była Irlandia, a zainteresowanymi państwami członkowskimi były: Austria, Bułgaria, Dania, Finlandia, Francja, Hiszpania, Holandia, Islandia, Norwegia, Polska, Portugalia, Rumunia, Słowenia, Szwecja i Węgry. Wniosek został złożony zgodnie z art. 13 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE (tzw. wniosek dotyczący produktu odtwórczego). Referencyjnym produktem dla tego wniosku dotyczącego produktu odtwórczego był preparat Dectomax 5 mg/ml roztwór do polewania dla bydła.

Należy zwrócić uwagę na dwie poniżej przedstawione zmiany w pierwszym wniosku, które zostały wprowadzone w czasie procedury zdecentralizowanej i procedury arbitrażowej CVMP:

- Podczas procedury zdecentralizowanej proponowana nazwa produktu została zmieniona z „Dectomax 5 mg/ml roztwór do polewania dla bydła” na „Prontax 5 mg/ml roztwór do polewania dla bydła”¹.
- Podczas niniejszej procedury arbitrażowej w Irlandii pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu referencyjnego, Dectomax 5 mg/ml roztwór do polewania dla bydła, zostało przeniesione z firmy Pfizer Healthcare Ireland na firmę Elanco Animal Health, Eli Lilly and Company Limited i nazwa produktu referencyjnego w Irlandii została zmieniona na Zearl 5 mg/ml roztwór do polewania dla bydła.

Podczas procedury referencyjne państwo członkowskie i zainteresowane państwa członkowskie nie zdołały osiągnąć porozumienia w odniesieniu do danych przedstawionych na poparcie oceny ryzyka dla środowiska. Zainteresowane państwa członkowskie (Holandia i Francja) uznały, że zarejestrowanie produktu Dectomax 5 mg/ml roztwór do polewania dla bydła może stwarzać potencjalne poważne zagrożenie dla środowiska. W wyniku tego sprawa została przekazana do CVMP.

Zwrócono się do CVMP o wydanie opinii na temat zastrzeżeń wniesionych przez zainteresowane państwa członkowskie i orzeczenie o stosunku korzyści do ryzyka produktu Prontax 5 mg/ml roztwór do polewania dla bydła.

¹ Podczas procedury zdecentralizowanej uzgodniono, że rejestracja produktu odtwórczego pod nazwą „Dectomax” nie zostanie wydana, zanim produkt referencyjny o nazwie „Dectomax” nie zostanie wycofany lub inaczej nazwany.

2. Ocena przedstawionych danych

Procedura arbitrażowa dotycząca produktu Prontax 5 mg/ml roztwór do polewania dla bydła dotyczy potencjalnych poważnych zagrożeń zgłoszonych przez Francję i Holandię w odniesieniu do oceny ryzyka dla środowiska (ang. Environmental Risk Assessment, ERA).

Potencjalne poważne zagrożenia dla środowiska to zgłoszone przez Francję i Holandię zagrożenie dla fauny żyjącej w odchodach i dla gatunku *Daphnia* przy stosowaniu zgodnie z proponowanymi zaleceniami oraz stwierdzone przez Holandię ryzyko wynikające z możliwości bioakumulacji w związku z ustaleniem współczynnika $\log K_{ow}$ z zastosowaniem nieodpowiedniej dla składnika czynnego metody testu.

Ocena ryzyka dla środowiska

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka dla środowiska z zgodnie z wytycznymi VICH dotyczącymi oceny fazy I i fazy II przyjętymi przez CVMP (CVMP/VICH/592/98-wersja ostateczna, CVMP/VICH/790/03-wersja ostateczna) oraz zgodnie z wytycznymi CVMP dotyczącymi oceny wpływu weterynaryjnych produktów leczniczych na środowisko naturalne uzupełniającymi wytyczne VICH GL6 i GL38 (CVMP/ERA/418282/2005-wersja poprawiona). Konieczna była ocena fazy II, stopnia A.

Współczynnik podziału n-oktanol/woda ($\log Pow$) ustalono na 4,4 z zastosowaniem metody wytrząsania w kolbie. Jednakże dla substancji ze współczynnikiem $\log Pow$ powyżej 4 metoda ta jest uważana za nieodpowiednią. CVMP uznał, że metoda testu zastosowanego w celu ustalenia współczynnika podziału n-oktanol/woda jest niewłaściwa. Zatem współczynnik $\log Pow$ wynoszący 4,4 może być jedynie uznany za wskaźnik rzeczystwej wartości.

Przy wartości współczynnika $\log Pow \geq 4$ wymagana jest ocena bioakumulacji. Jednakże nie przedstawiono badania dotyczącego bioakumulacji. Nie przeprowadzono także oceny wtórnego zatrucia. CVMP uznał, że na podstawie dostępnego zestawu danych ocena bioakumulacji nie jest możliwa i zatem nie można wykluczyć bioakumulacji doramektyny.

W odniesieniu do toksycznego wpływu na faunę żyjącą w odchodach dostępnych jest wiele badań i publikacji w piśmiennictwie naukowym. Do określenia ryzyka dla fauny żyjącej w odchodach zastosowano wartości przewidywanych stężeń w środowisku (ang. Predicted Environmental Concentrations, PEC) dla odchodów, wyznaczone w załączonym badaniu dotyczącym metabolizmu. Stężenie wszystkich pozostałości doramektyny wydalanych w odchodach bydła osiągało szczyt po 21 dniach po podaniu (270 $\mu\text{g}/\text{kg}$), a następnie zmniejszyło się, osiągając poziom 52 $\mu\text{g}/\text{kg}$ po 35 dniach i 3,9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ po 56 dniach. Lek macierzysty stanowił 79% wszystkich promieniotwórczych pozostałości w kale. Ponieważ brak danych dotyczących rodzaju i zawartości metabolitów, niemożliwe jest zweryfikowanie wartości PEC na podstawie metabolizmu, a ocena ryzyka jest oparta na poziomie wszystkich pozostałości.

Na podstawie przewidywanych stężeń niewywołujących negatywnych skutków w środowisku (ang. Predicted No Effect Concentrations, PNECs) ustalonych na podstawie stężenia LC50 wynoszącego 1,34 $\mu\text{g}/\text{kg}$ gleby dla much (*Haematobia irritans*) i najwyższego stężenia niewywołującego efektów szkodliwych (NOEC) równego 4,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ gleby dla chrząszczy żyjących w odchodach (*Ontophagus gazelle*) uzyskano wysokie współczynniki ryzyka (ang. risk quotient, RQ) dla obu gatunków (odpowiednio 20149 i 675, na podstawie ilości wszystkich pozostałości w odchodach w 21. dniu po podaniu), co wskazuje na bardzo wysokie ryzyko dla owadów żyjących w odchodach w ocenie stopnia A. Z tego powodu należy przeprowadzić ocenę stopnia B. Jednakże stwierdzono, że obecnie brak jest dostępnych ujednoliconych wytycznych dotyczących sposobu przeprowadzania oceny stopnia B dla owadów żyjących w odchodach.

Charakterystykę ryzyka dla środowiska wodnego przeprowadzono na podstawie stężeń EC50 równego 0,1 µg/l i NOEC równego 0,025 ustalonych w badaniu dotyczącym ostrej toksyczności doramektyny u dafni (*D. magna*). Na podstawie przewidywanych stężeń w środowisku w wodach powierzchniowych: PECwody powierzchniowe równego 0,0026 µg doramektyny/l wody powierzchniowej (scenariusz spływu) i PECwody powierzchniowe równego 0,5225 µg doramektyny/l wody powierzchniowej (bezpośrednie wydalanie) w ocenie stopnia A wykryto ostre ryzyko dla gatunku *Daphnia* A w obu scenariuszach ekspozycji ze współczynnikami RQ równymi, odpowiednio: 26 i 5225. Po weryfikacji PECwody powierzchniowe z zastosowaniem modelu FOCUS zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych CVMP - CVMP/ERA/418282/2005 - współczynnik RQ dla gatunku *Daphnia* pozostaje powyżej 1.

Dalsza weryfikacja PEC przy uwzględnieniu, że szczytowe wydalanie wszystkich pozostałości miało miejsce w 21. dniu po podaniu leku i odpowiadało 2,3% podanej dawki oraz na podstawie podziału osadu doprowadziła do uzyskania PECwody powierzchniowej- zweryfikowanej- wydalanie bezpośrednie równego 0,00037 µg/l, co daje współczynnik RQ dla gatunku *Daphnia* 3,7 - nadal powyżej 1. Ponieważ nie można wykluczyć ryzyka dla dafni na podstawie weryfikacji PEC, zgodnie z wytycznymi VICH 38, należy przeprowadzić ocenę stopnia B, w przypadku której konieczne jest badanie dotyczące reprodukcji *Daphnia magna*. Jednakże badanie takie nie jest dostępne i nie może być udostępnione do celów niniejszej procedury arbitrażowej.

Wnioski dotyczące wpływu na środowisko

Wnioskodawca przedstawił ukierunkowaną ocenę fazy II ryzyka dla środowiska. Wynik oceny ryzyka dla środowiska wskazuje, że w ocenie stopnia A w dwóch przypadkach, a mianowicie w przypadku dafni (w scenariuszu wydalania bezpośredniego) i w przypadku fauny żyjącej w odchodach, współczynniki RQ są wyższe niż 1. Zgodnie z wytycznymi VICH 38 dotyczącymi oceny fazy II konieczna jest ocena stopnia B. W pierwszym przypadku ryzyko dla dafni można wykluczyć poprzez przeprowadzenie wielu weryfikacji PEC dla scenariusza bezpośredniego wydalania. W ocenie ryzyka środowiskowego nie przedstawiono badania dotyczącego reprodukcji *Daphnia magna* w celu przeprowadzenia oceny stopnia B.

W przypadku fauny żyjącej w odchodach wyniki oceny stopnia A wskazały na bardzo wysoki wskaźnik RQ świadczący o wysokim, niemożliwym do zaakceptowania ryzyku. Przedstawione dane uzupełniające nie umożliwiły wykluczenia średnio- do długoterminowego ryzyka dla owadów żyjących w odchodach. Ponieważ obecnie brak jest jednolitych wytycznych dotyczących sposobu przeprowadzania oceny stopnia B dla owadów żyjących w odchodach, uznano, że aby opanować rozpoznane ryzyko, konieczne jest podjęcie środków mających na celu ograniczenie ryzyka poprzez zmniejszenie ekspozycji.

W odniesieniu do bioakumulacji wartość współczynnika log Pow, z uwagi na zastosowaną metodę (wytrząsanie w kolbie) jest uznana za niewystarczającą. Obecny zestaw danych nie umożliwia oceny bioakumulacji, tak więc nie można wykluczyć bioakumulacji doramektyny.

W celu odniesienia się do rozpoznanych zagrożeń dla organizmów wodnych i fauny żyjącej w odchodach oraz pozostających wątpliwości dotyczących bioakumulacji zalecono podjęcie następujących środków ograniczających ryzyko:

W punkcie 4.5 ChPL (Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania) zaproponowano następujący tekst:

Doramektyna wywiera bardzo toksyczny wpływ na faunę żyjącą w odchodach i organizmy wodne i może gromadzić się w osadach.

Ryzyko dla ekosystemów wodnych i fauny żyjącej w odchodach można zmniejszyć poprzez unikanie zbyt częstego i wielokrotnego stosowania doramektyny (i produktów z tej samej klasy leków przeciwpasożytniczych) u bydła.

Ryzyko dla ekosystemów wodnych zostanie zmniejszone poprzez trzymanie leczonych zwierząt z dala od zbiorników wodnych przez okres od 2 do 5 tygodni po leczeniu.

W punkcie 5.3 ChPL (Wpływ na środowisko) należy zamieścić następujący tekst:

Podobnie jak inne laktony makrocycliczne doramektyna ma potencjał niepożądanego wpływu na organizmy inne niż docelowe. Po leczeniu wydalanie potencjalnie toksycznych stężeń doramektyny może występować przez okres wielu tygodni. Odchody zawierające doramektynę, wydalone na pastwiskach przez leczone zwierzęta mogą zmniejszać liczebność organizmów odżywiających się odchodami, co może mieć wpływ na rozpad odchodów.

Doramektyna jest bardzo toksyczna dla organizmów wodnych i może gromadzić się w osadach.

Ocena profilu korzyści do ryzyka

Wprowadzenie

Produkt leczniczy Prontax 5 mg/ml roztwór do polewania dla bydła zawiera doramektynę jako składnik czynny. Wniosek został przedstawiony zgodnie z art. 13 ust 1 dyrektywy 2001/82/WE ze zmianami tzn. jest to wniosek dotyczący produktu odtwórczego.

Ocena korzyści

Korzyści nie są tematem tej procedury arbitrażowej. Zostały rozpatrzone we wcześniejszej procedurze zdecentralizowanej.

Korzyści bezpośrednie

Produkt ma takie same wskazania do stosowania jak produkt referencyjny. Produkt jest przeznaczony do zwalczania inwazji glist żołądkowo-jelitowych, nicieni płucnych, nicieni pasożytujących w oku, gzów, wszy ssących i gryzących, świerzbowców oraz much u bydła.

Uważa się, że pasożyty wewnętrzne i zewnętrzne, w leczeniu których produkt jest wskazany wywołują znaczne straty w produkcji i niekorzystnie wpływają na dobrostan zwierząt.

Produkt jest nakładany miejscowo wzdłuż środkowej linii grzbietu w postaci cienkiego pasma pomiędzy kłębem a nasadą ogona.

Korzyści pośrednie

Dodatkowe korzyści produktu są takie same jak produktu referencyjnego.

Zakłada się, że skuteczność produktu utrzyma się przez okres od 21 do 49 dni. Produkt ma podwójne działanie przeciwko pasożytom wewnętrznym i zewnętrznym i może zmniejszyć liczbę terapii za pomocą różnych produktów farmaceutycznych.

Ocena ryzyka

Tak jak w przypadku korzyści, jakość produktu nie była omawiana przez CVMP w ramach tej procedury arbitrażowej.

Ogólnie rzecz biorąc, podobnie jak w przypadku korzyści, z wyjątkiem zagrożeń będących tematem tej procedury arbitrażowej (ocena ryzyka środowiskowego), przewiduje się, że wszystkie inne zagrożenia

są takie same jak w przypadku produktu referencyjnego; zagrożenia te nie były szczegółowo omawiane przez CVMP.

W odniesieniu do bezpieczeństwa dla środowiska poza faktem, że obecny zestaw danych nie umożliwia wykluczenia bioakumulacji doramektyny, wykryto ryzyko dla przedziału wodnego na podstawie dostępnych danych dotyczących toksyczności (ostra toksyczność dla gatunku *Daphnia magna*) oraz zagrożenie dla fauny żyjącej w odchodach eksponowanej na odchody zawierające pozostałości przy stosowaniu produktu zgodnie z zalecanym dawkowaniem. Zatem uznano, że konieczne są odpowiednie środki ograniczające ryzyko, które wyszczególniono w informacji o produkcie.

Wnioski dotyczące stosunku korzyści do ryzyka

Stosunek korzyści do ryzyka uznano za pozytywny, pod warunkiem że do informacji o produkcie zostaną dodane zalecane środki ograniczające ryzyko w odniesieniu do ryzyka dla organizmów wodnych i fauny żyjącej w odchodach.

Podstawy do zmiany informacji o produkcie

Zważywszy, że

- na podstawie przedstawionych przez wnioskodawcę wyników oceny ryzyka dla środowiska uznano, że w celu odniesienia się do rozpoznanego ryzyka dla organizmów wodnych i fauny żyjącej w odchodach oraz jakichkolwiek pozostałych wątpliwości dotyczących bioakumulacji należy zastosować środki ograniczające ryzyko.

CVMP uznał, że zastrzeżenia wniesione przez Holandię i Francję nie powinny uniemożliwić przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Prontax 5 mg/ml roztwór do polewania dla bydła i produktów powiązanych pod różnymi nazwami (patrz aneks I), ponieważ ogólny stosunek korzyści do ryzyka produktu jest korzystny pod warunkiem wprowadzenia zalecanych zmian do informacji o produkcie, które zostały przedstawione w aneksie III.

Załącznik III

Zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotce informacyjnej

Obowiązująca Charakterystyka Produktu Leczniczego, Oznakowania Opakowań i Ulotka informacyjna stanowią ostateczną wersję opracowaną w trakcie procedury Grupy Koordynacyjnej zawierającą następujące zmiany:

Należy dodać następującą treść do odpowiednich punktów informacji o produkcie:

Charakterystka Produktu Leczniczego

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

.....

Inne ostrzeżenia

Doramektyna jest bardzo toksyczna dla organizmów bytujących w odchodach oraz organizmów wodnych i może kumulować się w osadach.

Można obniżyć ryzyko dla ekosystemów wodnych i dla organizmów bytujących w odchodach unikając zbyt częstego i wielokrotnego stosowania doramektyny (lub produktów należących do tej samej klasy przeciw pasożytniczej) u bydła.

Ryzyko dla ekosystemów wodnych może być ponad to przez utrzymywanie leczonych zwierząt z dala od zbiorników wodnych przez dwa do pięciu tygodni po podaniu produktu.

5.3 Wpływ na środowisko

Podobnie jak inne makrocykliczne laktony, doramektyna ma potencjalnie negatywny wpływ na organizmy nie będące gatunkami docelowymi. Po podaniu produktu, doramektyna przez kilka tygodni wydalana jest w ilościach potencjalnie toksycznych. Kał zawierający doramektynę pochodzący od zwierząt przebywających na pastwiskach może powodować zmniejszenie się liczby organizmów bytujących w odchodach, przez co może mieć wpływ na degradację odchodów.

Doramektyna jest bardzo toksyczna dla organizmów wodnych i może kumulować się w osadach.

Oznakowanie opakowań:

9. Specjalne ostrzeżenia, jeżeli konieczne

Doramektyna jest bardzo toksyczna dla organizmów bytujących w odchodach oraz dla organizmów wodnych i może kumulować się w osadach.

Podobnie jak inne makrocykliczne laktony, doramektyna ma potencjalnie negatywny wpływ na organizmy nie będące gatunkami docelowymi. Po podaniu produktu, doramektyna przez kilka tygodni wydalana jest w ilościach potencjalnie toksycznych. Kał zawierający doramektynę pochodzący od zwierząt przebywających na pastwiskach może powodować zmniejszenie się liczby organizmów bytujących w odchodach, przez co może mieć wpływ na degradację odchodów.

Można obniżyć ryzyko dla ekosystemów wodnych i dla organizmów bytujących w odchodach unikając zbyt częstego i wielokrotnego stosowania doramektyny (lub produktów należących do tej samej klasy przeciw pasożytniczej) u bydła.

Ryzyko dla ekosystemów wodnych może być ponad to przez utrzymywanie leczonych zwierząt z dala od zbiorników wodnych przez dwa do pięciu tygodni po podaniu produktu.

.....

Ulotka informacyjna:

12. Specjalne ostrzeżenia

Doramektyna jest bardzo toksyczna dla organizmów bytujących w odchodach oraz dla organizmów wodnych i może kumulować się w osadach.

Podobnie jak inne makrocykliczne laktony, doramektyna ma potencjalnie negatywny wpływ na organizmy nie będące gatunkami docelowymi. Po podaniu produktu, doramektyna przez kilka tygodni wydalana jest w ilościach potencjalnie toksycznych. Kał zawierające doramektynę pochodzący od zwierząt przebywających na pastwiskach może powodować zmniejszenie się liczby organizmów bytujących w odchodach, przez co może mieć wpływ na degradację odchodów.

Można obniżyć ryzyko dla ekosystemów wodnych i dla organizmów bytujących w odchodach unikając zbyt częstego i wielokrotnego stosowania doramektyny (lub produktów należących do tej samej klasy przeciwpasożytniczej) u bydła.

Ryzyko dla ekosystemów wodnych może być ponad to przez utrzymywanie leczonych zwierząt z dala od zbiorników wodnych przez dwa do pięciu tygodni po podaniu produktu.

.....